

· 综述 ·

低能量体外冲击波在勃起功能障碍康复中的应用研究进展

姜伟^{1,2} 王梦婷^{1,2} 杨剑^{1,2} 殷稚飞²¹南京市栖霞区医院康复科, 南京 210046; ²南京医科大学第一附属医院康复医学中心, 南京 210029

通信作者: 殷稚飞, Email: feifei44881@sina.com

【摘要】 低能量体外冲击波 (Li-ESWT) 是一项非侵入性技术, 可促进细胞和神经纤维再生及血液循环。对于血管源性和部分神经源性男性勃起功能障碍 (ED) 患者, 该技术具有一定的疗效。本文就 Li-ESWT 在 ED 康复中的应用做一综述, 旨在为其临床应用提供依据。

【关键词】 低能量体外冲击波; 勃起功能障碍; 应用

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.08.022

勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 是指男性无法获得或维持勃起能力以达到满意性表现的一种功能障碍性疾病, 病程通常持续 3 个月以上^[1]。ED 常见类型包括血管源性、神经源性、解剖异常性、药物诱导性、内分泌性和心理性等^[2]。ED 对患者的生活质量会产生消极影响, 导致患者出现心理负担。磷酸二酯酶 5 型抑制剂 (phosphodiesterasetype 5 inhibitors, PDE5i) 是目前治疗 ED 的药物之一, 但其仅对约 60% 的男性患者有效, 且有部分患者会产生头痛、头晕、血压下降等副反应^[3]。海绵体内注射、阴茎假体植入等是 ED 的补充治疗手段, 但因具有侵袭性, 且可能会引起疼痛、出血、阴茎异常勃起和阴茎纤维化等副反应, 导致患者接受度较低^[4]。

体外冲击波治疗 (extracorporeal shockwave therapy, ESWT) 通过加压空气产生机械能, 使该能量以纵波的形式在组织中传播, 引起微功能和微结构发生改变, 从而促进组织再生和血运重建^[5]。ESWT 是一种非侵入性治疗方法, 目前已在多种疾病的治疗中广泛应用。有研究报道, 中高强度水平的 ESWT 会造成阴茎平滑肌细胞凋亡和胶原化, 导致勃起功能进一步恶化^[6]。目前, ED 康复治疗采用的低强度体外冲击波治疗 (low-intensity extracorporeal shock wave therapy, Li-ESWT) 能流密度 < 0.2 mJ/mm²^[7]。Vardi 等^[8]对 Li-ESWT 在血管源性 ED 康复治疗中的作用进行了研究, 结果显示 Li-ESWT 可以改善阴茎海绵体的血流动力学, 且患者的耐受性较好。此后, 该团队又通过随机双盲对照实验再次验证了 Li-ESWT 对 ED 康复的积极作用^[9]。2013 年《欧洲泌尿外科学会男性功能障碍指南》^[10]和 2016 年《中国男科疾病诊断治疗指南》^[2]均已认可 Li-ESWT 是 ED 的临床康复治疗方法之一。目前, Li-ESWT 促进 ED 康复的作用机制和临床疗效的有效数据不一, 限制了该技术的临床应用和推广。本文就 Li-ESWT 在 ED 康复中的相关机制及应用做一综述, 旨在为其临床治疗方案的制订提供依据。

ED 的发病机制

一、血管内皮功能损伤

糖尿病患者由于葡萄糖水平较高, 对构成血管壁的内皮细胞的氧化应激增加, 导致阴茎海绵体内皮细胞功能障碍, 影响血管修复^[11]。一氧化氮合酶作为一氧化氮-环磷酸鸟苷通路信

号传导的一个关键性神经递质, 其表达减少时, 会导致环磷酸鸟苷浓度降低, 形成血管源性 ED^[12]。

二、海绵体血流受阻

海绵体静脉回流受阻、动脉血流减少可导致海绵体内压力增高, 海绵体组织缺氧、酸中毒, 进而引起海绵体平滑肌舒张功能障碍。其中, 平滑肌萎缩与海绵体胶原积累有相关性, 转化生长因子- β 1 参与纤维化过程。有研究报道, ED 患者海绵体血液量减少, 且海绵体内转化生长因子的浓度明显高于其他部位血液中的转化生长因子浓度^[13]。因此, 海绵体血流障碍常导致血管源性 ED, 并可造成海绵体平滑肌的纤维化。

三、海绵体神经损伤

副交感神经纤维从 S2~S4 脊神经根出盆腔支配海绵体神经。阴茎的动脉供血来源于双侧阴部动脉。骨盆和尿道的解剖结构与阴茎神经血管的供应关系密切, 这些结构在严重骨盆损伤和盆腔手术后容易受损^[14]。该部分神经血管的损伤可以导致神经源性 ED, 常伴随明显的神经组织萎缩^[15]。

Li-ESWT 治疗 ED 的临床应用现状

临床上多采用 Li-ESWT 治疗血管源性和不完全神经损伤性 ED。Li-ESWT 促进 ED 康复的机制主要是延缓阴茎平滑肌、内皮和神经结构改变, 加快组织修复, 最大限度促进功能恢复^[16-17]。

一、Li-ESWT 治疗 ED 的安全性和有效性

Chen 等^[18]的研究对 Li-ESWT 治疗器质性 ED 的安全性和有效性进行了初步探讨, 结果发现 ED 患者的国际勃起功能指数问卷评分在治疗 4 周、12 周时显著增加, 勃起硬度评分、性接触概况问题 2 和问题 3 的评分明显改善, 治疗 4 周和 12 周时的总有效率分别为 75% 和 72%。在安全性方面, 32 例患者中仅 1 例患者出现阴茎疼痛伴轻度瘀斑, 自行缓解, 未予以特殊处理。另一项研究也证实, PDE5i 治疗无反应的 ED 患者使用 Li-ESWT 治疗后的有效性和安全性均较好, 且疗效可以维持 12 个月^[19]。

二、Li-ESWT 对血管源性 ED 的影响

Ayala 等^[20]在一项大样本量的研究中发现, 710 例血管源性 ED 患者接受门诊治疗后, 43.1% 的患者的勃起硬度评分改

善,且疗效可以维持至治疗后 1 个月,其 Li-ESWT 治疗参数是:能流密度 0.1 mJ/mm^2 ,每次 600 个脉冲,每周 1 次,共 5 次。该研究认为,Li-ESWT 可提高 ED 患者的勃起质量。

Li-ESWT 对 PDE5i 无反应者的勃起功能亦有积极影响。Tsai 等^[21]选取了部分勃起硬度评分 ≤ 2 分且服用最大剂量 PDE5i 仍无效的 ED 患者,所有患者继续服用 PDE5i,同时给予 Li-ESWT,分别在 6 个靶点(双侧海绵体远端和近端、双侧阴茎脚)各施加 500 个脉冲,共 3000 个脉冲,能流密度 0.15 mJ/mm^2 ,频率 4 Hz,每周 1 次,持续 12 周。治疗 1 个月和 3 个月时,采用勃起硬度评分和国际勃起功能指数 5 项标准评价功能变化。结果显示,治疗 1 个月后,52 例患者中有 28 例(53.8%)患者的勃起硬度评分 ≥ 3 分,7 例(13.5%)患者的勃起硬度评分 ≥ 4 分,患者的功能明显改善。Li-ESWT 治疗 3 个月后,94.3% 的患者疗效仍较好。所有患者均无阴茎疼痛或瘀斑等不良反应。

三、Li-ESWT 对神经源性 ED 的影响

盆腔手术后易发生盆腔丛或海绵体神经损伤,导致神经源性 ED。非保留神经的根治性膀胱切除术后 ED 的发生率为 90%~94%,即使是保留神经的根治性膀胱切除术,术后也可能发生神经损伤,从而导致海绵体长期缺氧,导致 ED^[22]。大多数研究认为,Li-ESWT 对根治性前列腺切除术后 ED 无效,但可能对保留神经的根治性前列腺切除术后 ED 有效。Zewin 等^[23]对 152 例保留神经的前列腺癌根治术后 ED 患者进行了研究,并长期跟踪随访,研究将患者随机分为 Li-ESWT 组、PDE5i 组和对照组,Li-ESWT 组患者接受 12 次 Li-ESWT,每周 2 次,共 3 周,2 个疗程间隔 3 周。Li-ESWT 的能流密度为 0.09 mJ/mm^2 ,频率 2 Hz,在 5 个治疗靶点分别给予 300 个脉冲。治疗后,3 组患者的国际勃起功能指数问卷评分、勃起硬度评分均较治疗前改善。末次随访时(第 10 个月),Li-ESWT 组指标改善程度超对照组 16%,但差异无统计学意义。提示 Li-ESWT 与口服 PDE5i 均可用于治疗保留神经的前列腺癌根治术后 ED 患者,且安全性较好。

多数临床研究是在 ED 亚急性期和慢性期开展,此时阴茎的神经纤维已产生退化甚至失用,因此有关 Li-ESWT 早期干预作用及安全性的研究就显得尤为重要。Baccaglin 等^[24]比较了极早期 PDE5i 治疗(对照组)与 PDE5i 联合 Li-ESWT 干预(试验组)对根治性前列腺切除术患者 ED 的影响。患者拔除导尿管后即开始治疗,对照组每日给药 5 mg,试验组在此基础上再给予 Li-ESWT,患者取截石位,分别在双侧阴茎干和阴茎脚 4 个部位给予治疗,治疗参数为:频率 5 Hz,能流密度 0.09 mJ/mm^2 ,每个部位 600 个脉冲,共 2400 个脉冲,每周 1 次,共 8 周。治疗后,所有患者的国际勃起功能指数 5 项评分均改善,但组间差异无统计学意义。该研究认为,出现无显著差异的原因是:①入组时,未对患者的国际勃起功能指数 5 项评分范围进行限定;②评估指标不敏感;③Li-ESWT 的治疗效果可能体现在治疗结束后的某段时间,但研究未设计跟踪随访。同时,上述研究还指出,Li-ESWT 的应用旨在增加 PDE5i 的疗效,而非完全取代药物治疗。

四、Li-ESWT 对 ED 的长期疗效

Li-ESWT 对 ED 的作用机制主要包括刺激细胞增殖、组织再生和血管生成,因需要较长的生成周期,故观察 Li-ESWT 对 ED 的长期影响更有意义。Fojecki 等^[25]对 Li-ESWT 治疗 ED 的

效果进行了长达 12 个月的跟踪随访。该研究将 126 例患者(国际勃起功能指数问卷 < 25 分)按照随机数字表法分为 2 组,其中 1 组先接受每周 5 次、连续 5 周的假刺激,休息 4 周后再接受每周 1 次、连续 5 周的 Li-ESWT;另 1 组先接受每周 5 次、连续 5 周的 Li-ESWT,休息 4 周后再接受每周 1 次、连续 5 周的 Li-ESWT。冲击波的能流密度为 0.09 mJ/mm^2 ,频率为 5 Hz,分别在直立位下给予阴茎干海绵体 300 个脉冲,截石位下给予双侧阴茎脚各 150 个脉冲,共 600 个脉冲。结果发现,治疗后 12 个月,患者的国际勃起功能指数问卷评分和勃起硬度评分改善,但接受 2 个疗程 Li-ESWT 的效果并未优于 1 个疗程 Li-ESWT 的效果,表明延长治疗时间超过 5 周并不能获得更好的累加疗效。

Kitrey 等^[26]对 156 例 ED 患者进行了每周 2 次、共 3 周,间歇 3 周,再重复 1 个疗程,共 12 次的 Li-ESWT,能流密度 0.09 mJ/mm^2 ,频率 2 Hz。治疗后对患者进行了 2 年的随访,发现临床有效率随着时间的推移而降低,有 53.5% 的患者的疗效维持较好。其中,76% 的未合并糖尿病的轻度 ED 患者疗效维持较好,合并糖尿病的重度 ED 患者长期疗效不佳,仅 40.8% 的患者疗效可以维持 2 年。

Li-ESWT 治疗 ED 的作用机制

Li-ESWT 可通过与靶组织相互作用,启动信号级联反应,释放大生长因子、细胞因子和趋化因子,刺激内皮祖细胞增殖,从而促进新生血管形成、组织再生和阴茎灌注^[27-29]。

一、促进内皮细胞和平滑肌细胞再生

平滑肌萎缩、内皮功能障碍和海绵体脂质积聚损害阴茎勃起功能。基础研究发现,每周 3 次、共 2 周的 Li-ESWT(能流密度 0.09 mJ/mm^2 、频率 2 Hz、每次 300 个脉冲)可以触发大鼠细胞内信号传导,通过血管生成上调途径促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的形成^[30]。

此外,Li-ESWT 还可以动员内源性祖细胞募集,从而有利于血管新生。实验证实,Li-ESWT 在肥胖相关 ED 的大鼠模型中,通过增强细胞外调节蛋白激酶的磷酸化途径激活干/祖细胞,促进细胞增殖,显著增加阴茎勃起组织中的 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(5-Ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU)+细胞,提高磷酸化组蛋白 3 水平,而该细胞位于平滑肌细胞和内皮细胞内,是阴茎干祖细胞的贮存库。该研究认为,Li-ESWT 可恢复阴茎血流动力学参数,恢复平滑肌和内皮细胞含量,显著降低脂质毒素水平,减少脂质浸润^[31]。Shan 等^[32]证实,Li-ESWT 可以延长糖尿病相关 ED 大鼠的海绵体干细胞移植的存活周期,治疗参数为:能流密度 0.082 mJ/mm^2 ,频率 1 Hz,共 300 个脉冲,每周 3 次,持续 2 周,间隔 1 周。该研究结果发现,海绵体干细胞在移植 3 d 后迅速消失,但在接受 Li-ESWT 的情况下,大部分干细胞仍能存活于海绵体中;移植 4 周后,海绵内压/平均动脉压比值较基线水平增高。

二、促进血管舒张和血液循环

内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和神经元一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthetase, nNOS)的激活可引起一氧化氮释放增加,促进阴茎海绵体平滑肌舒张、阴茎动脉血流增加^[33]。

Jeong 等^[34]对糖尿病相关 ED 大鼠模型给予每周 3 次、共 2

周的 Li-ESWT(能流密度 0.1 mJ/mm^2 、频率 2 Hz 、300 个脉冲),结果发现可显著增加 VEGF、eNOS、nNOS、血小板内皮细胞粘附分子-1、环鸟苷单磷酸的表达水平,从而舒张血管,增强血液循环,减少平滑肌萎缩,促进内皮细胞再生。该团队的另一项研究验证了 Li-ESWT 联合药物对糖尿病相关 ED 大鼠模型的作用,结果证实 Li-ESWT 和药物均可恢复平滑肌含量,促进 VEGF、nNOS、eNOS 和血小板内皮细胞粘附分子-1 增殖;与药物治疗比较, Li-ESWT 能显著提高 nNOS 水平,认为 Li-ESWT 可以通过上调 nNOS 水平,进而改善糖尿病相关 ED^[35]。

目前, Li-ESWT 是否通过调节 nNOS 水平促进勃起功能康复尚存在争议。Assaly 等^[36]研究表明,能流密度为 0.06 mJ/mm^2 的 Li-ESWT 可明显改善海绵体内压力,平滑肌与胶原蛋白比值增加了 2.5 倍,血管内皮因子 CD31 的表达水平增加,而 nNOS 水平并未发生明显改变^[37]。

三、促进损伤组织的神经纤维再生

在神经损伤后的施万细胞和阴茎组织内, Li-ESWT 可通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK)/转录活化因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 信号通路,提高 PERK 和真核起始因子 2a 的磷酸化水平,从而刺激脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达^[38]。该研究采用 Li-ESWT(能流密度 0.06 mJ/mm^2 、频率 3 Hz 、500 个脉冲)治疗双侧海绵体神经损伤的 ED 大鼠模型。与对照组比较,经 Li-ESWT 治疗后,阴茎组织中 BDNF 的表达水平显著升高。以能流密度 0.01 mJ/mm^2 、频率 3 Hz 、不同脉冲数 (0、50、100、300、500 和 1000 个)的参数冲击细胞,结果显示 ATF4 的表达水平在 300、500 和 1000 个脉冲时显著增加。上述结果为海绵体神经损伤后神经元的再生提供了治疗参数,证实了在细胞膜微创伤和机械应激下,VEGF 和成纤维细胞生长因子可能会释放。

Wang 等^[39]对盆腔神经血管损伤 4 周后的大鼠模型给予不同强度的 Li-ESWT,研究其对阴茎血流动力学的影响,并利用 3D 图像观察了海绵体神经和盆腔大神经节的组织学改变。Li-ESWT 的 2 种治疗参数分别是超低强度刺激(能流密度 0.02 mJ/mm^2 、频率 3 Hz 、300 个脉冲)和低强度刺激(能流密度 0.04 mJ/mm^2 、频率 3 Hz 、800 个脉冲),每周 2 次,共 4 周。结果表明,低强度刺激更有利于改善盆腔神经损伤后 ED 的阴茎血流动力学指标,且 3D 图像提示存在明显的神经和血管再生,这些结构的保留或恢复与阴茎血流动力学改善相关。

有研究采用不同参数的 Li-ESWT 对阴部神经受损的动物模型进行了治疗,分为对照组、 0.06 mJ/mm^2 组(能流密度 0.06 mJ/mm^2 、频率 3 Hz 、300 次)和 0.09 mJ/mm^2 组(能流密度 0.09 mJ/mm^2 、频率 3 Hz 、1000 次)。结果显示,与进行假刺激的对照组比较, 0.06 mJ/mm^2 组和 0.09 mJ/mm^2 组的海绵内压/平均动脉压比值、施万细胞数量均增加,且 0.09 mJ/mm^2 组增加更明显。施万细胞活化相关标志物 PERK1/2 和 p75 的表达水平在 Li-ESWT 治疗后明显上调,提示 0.09 mJ/mm^2 的 Li-ESWT 更有利于阴茎血管生成、组织修复及再神经支配^[40]。

总结

综上所述, Li-ESWT 可通过促进内皮细胞和平滑肌细胞再生、改善血液循环、刺激损伤组织的神经纤维再生等机制,对血

管源性和不完全神经损伤性 ED 产生积极疗效。需要指出的是,目前检索到的文献质量一般、随机对照研究较少、研究本身可能存在统计学问题。其次,有关 Li-ESWT 对完全神经损伤性、药物诱导性、解剖异常性和心理性等其他类型 ED 治疗作用的文献较少。再者,虽然 Li-ESWT 已成为 ED 的一种临床治疗手段,但最佳治疗方案尚未确定,还需得到更多临床循证依据的支持,方能更好地应用于临床。

参考文献

- [1] Dong L, Chang D, Zhang X, et al. Effect of low-intensity extracorporeal shock wave on the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Mens Health, 2019, 13 (2): 1557988319846749. DOI: 10.1177/1557988319846749.
- [2] 姜辉, 邓春华. 中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识 (2016 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [3] Bai WJ, Li HJ, Jin JJ, et al. A randomized clinical trial investigating treatment choice in Chinese men receiving sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction [J]. Asian J Androl, 2017, 19 (4): 500-504. DOI: 10.4103/1008-682X.175782.
- [4] Liu MC, Chang ML, Wang YC, et al. Revisiting the regenerative therapeutic advances towards erectile dysfunction [J]. Cells, 2020, 9 (5): 1250. DOI: 10.3390/cells9051250.
- [5] Lee SH, Ryu KH, Kim PO, et al. Efficacy of extracorporeal shockwave therapy in the treatment of postherpetic neuralgia: a pilot study [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (12): e19516. DOI: 10.1097/MD.00000000000019516.
- [6] Katz JE, Clavijo RI, Rizk P, et al. The basic physics of waves, sound waves, and shockwaves for erectile dysfunction [J]. Sex Med Rev, 2020, 8 (1): 100-105. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.09.004.
- [7] Zou ZJ, Tang LY, Liu ZH, et al. Short-term efficacy and safety of low-intensity extracorporeal shock wave therapy in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis [J]. Int Braz J Urol, 2017, 43 (5): 805-821. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0245.
- [8] Vardi Y, Appel B, Jacob G, et al. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction [J]. Eur Urol, 2010, 58 (2): 243-248. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.04.004.
- [9] Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, et al. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study [J]. J Urol, 2012, 187 (5): 1769-1775. DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.117.
- [10] Wespes E, Eardley I, Giuliano F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation [M]. Netherlands: European association of urology, 2013: 14.
- [11] Yang Q, Chen W, Zhang C, et al. Combined transplantation of adipose tissue-derived stem cells and endothelial progenitor cells improve diabetic erectile dysfunction in a rat model [J]. Stem Cells Int, 2020, 2020: 2154053. DOI: 10.1155/2020/2154053.
- [12] Xavier FE. Nitrogenic perivascular innervation in health and diseases: focus on vascular tone regulation [J]. Acta Physiol (Oxf), 2020, 230 (1): e13484. DOI: 10.1111/apha.13484.
- [13] Rahardjo HE, Ückert S, Bannowsky A, et al. Course of transforming growth factor $\beta 1$ in the systemic and cavernous blood of healthy males through different penile conditions [J]. Andrologia, 2019, 51 (1): e13150. DOI: 10.1111/and.13150.
- [14] Johnsen NV, Kaufman MR, Dmochowski RR, et al. Erectile dysfunction

- tion following pelvic fracture urethral injury[J]. *Sex Med Rev*, 2018, 6(1): 114-123. DOI:10.1016/j.sxmr.2017.06.004.
- [15] Milios JE, Ackland TR, Green DJ. Pelvic floor muscle training and erectile dysfunction in radical prostatectomy: a randomized controlled trial investigating a non-invasive addition to penile rehabilitation[J]. *Sex Med*, 2020, 8(3): 414-421. DOI: 10.1016/j.esxm.2020.03.005.
 - [16] Zou ZJ, Liang JY, Liu ZH, et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction after radical prostatectomy: a review of preclinical studies[J]. *Int J Impot Res*, 2018, 30(1): 1-7. DOI: 10.1038/s41443-017-0002-6.
 - [17] Clavijo RI, Kohn TP, Kohn JR, et al. Effects of low-intensity extracorporeal shockwave therapy on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Sex Med*, 2017, 14(1): 27-35. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.11.001.
 - [18] Chen X, Huang HW, Zhu XB, et al. Focused low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction: preliminary observation of 32 cases[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2018, 24(6): 529-532. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2018.06.009.
 - [19] Bechara A, Casabé A, De Bonis W, et al. Twelve-month efficacy and safety of low-intensity shockwave therapy for erectile dysfunction in patients who do not respond to phosphodiesterase type 5 inhibitors[J]. *Sex Med*, 2016, 4(4): 225-232. DOI: 10.1016/j.esxm.2016.06.001.
 - [20] Ayala HA, Cuartas JP, Cleves DC. Impact on the quality of erections after completing a low-intensity extracorporeal shock wave treatment cycle on a group of 710 patients[J]. *Adv Urol*, 2017, 2017: 1843687. DOI: 10.1155/2017/1843687.
 - [21] Tsai CC, Wang CJ, Lee YC, et al. Low-intensity extracorporeal shock-wave therapy can improve erectile function in patients who failed to respond to phosphodiesterase type 5 inhibitors[J]. *Am J Mens Health*, 2017, 11(6): 1781-1790. DOI: 10.1177/1557988317721643.
 - [22] Porst H. Review of the current status of low intensity extracorporeal shockwave therapy (Li-ESWT) in erectile dysfunction (ED), peyronie's disease (PD), and sexual rehabilitation after radical prostatectomy with special focus on technical aspects of the different marketed eswt devices including personal experiences in 350 patients[J]. *Sex Med Rev*, 2021, 9(1): 93-122. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.01.006.
 - [23] Zewin TS, El-Assmy A, Harraz AM, et al. Efficacy and safety of low-intensity shock wave therapy in penile rehabilitation post nerve-sparing radical cystoprostatectomy: a randomized controlled trial[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(11): 2007-2014. DOI: 10.1007/s11255-018-1987-6.
 - [24] Baccaglioni W, Pazeto CL, Barros EA, et al. The role of the low-intensity extracorporeal shockwave therapy on penile rehabilitation after radical prostatectomy: a randomized clinical trial[J]. *J Sex Med*, 2020, 17(4): 688-694. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.12.024.
 - [25] Fojecki GL, Tiessen S, Othter PJ. Effect of linear low-intensity extracorporeal shockwave therapy for erectile dysfunction-12-month follow-up of a randomized, double-blinded, sham-controlled study[J]. *Sex Med*, 2018, 6(1): 1-7. DOI: 10.1016/j.esxm.2017.09.002.
 - [26] Kitrey ND, Vardi Y, Appel B, et al. Low intensity shock wave treatment for erectile dysfunction-how long does the effect last[J]. *J Urol*, 2018, 200(1): 167-170. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.070.
 - [27] Spivak L, Shultz T, Appel B, et al. Low-intensity extracorporeal shock-wave therapy for erectile dysfunction in diabetic patients[J]. *Sex Med Rev*, 2021, 9(4): 619-627. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.06.007.
 - [28] Vita R, Benvenega S, Giammusso B, et al. Determinants of early response to low-intensity extracorporeal shockwaves for the treatment of vasculogenic erectile dysfunction: an open-label, prospective study[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 1017. DOI: 10.3390/jcm8071017.
 - [29] Verze P, Capece M, Creta M, et al. Efficacy and safety of low-intensity shockwave therapy plus tadalafil 5 mg once daily in men with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction: a matched-pair comparison study[J]. *Asian J Androl*, 2020, 22(4): 379-382. DOI: 10.4103/aja.aja_121_19.
 - [30] Sokolakis I, Dimitriadis F, Psalla D, et al. Effects of low-intensity shock wave therapy (LiST) on the erectile tissue of naturally aged rats[J]. *Int J Impot Res*, 2019, 31(3): 162-169. DOI: 10.1038/s41443-018-0064-0.
 - [31] Ruan Y, Zhou J, Kang N, et al. The effect of low-intensity extracorporeal shockwave therapy in an obesity-associated erectile dysfunction rat model[J]. *BJU Int*, 2018, 122(1): 133-142. DOI: 10.1111/bju.14202.
 - [32] Shan HT, Zhang HB, Chen WT, et al. Combination of low-energy shock-wave therapy and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to improve the erectile function of diabetic rats[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(1): 26-33. DOI: 10.4103/1008-682X.184271.
 - [33] Lee DS, Sohn DW. The role of testosterone in amplifying the effect of a phosphodiesterase type 5 inhibitor after pelvic irradiation[J]. *J Sex Med*, 2020, 17(7): 1268-1279. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.04.004.
 - [34] Jeong HC, Jeon SH, Qun ZG, et al. Effects of next-generation low-energy extracorporeal shockwave therapy on erectile dysfunction in an animal model of diabetes[J]. *World J Mens Health*, 2017, 35(3): 186-195. DOI: 10.5534/wjmh.17024.
 - [35] Jeong HC, Bae WJ, Zhu GQ, et al. Synergistic effects of extracorporeal shockwave therapy and modified Ojayeonjonghwan on erectile dysfunction in an animal model of diabetes[J]. *Investig Clin Urol*, 2019, 60(4): 285-294. DOI: 10.4111/icu.2019.60.4.285.
 - [36] Assaly R, Giuliano F, Laurin M, et al. Low intensity extracorporeal shock wave therapy improves erectile function in a model of type II diabetes independently of NO/CGMP pathway[J]. *J Urol*, 2016, 196(3): 950-956. DOI: 10.1016/j.juro.2016.03.147.
 - [37] Assaly R, Giuliano F, Clement P, et al. Extracorporeal shock waves therapy delivered by aries improves erectile dysfunction in spontaneously hypertensive rats through penile tissue remodeling and neovascularization[J]. *Sex Med*, 2019, 7(4): 441-450. DOI: 10.1016/j.esxm.2019.08.006.
 - [38] Wang B, Ning H, Reed-Maldonado AB, et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy enhances brain-derived neurotrophic factor expression through PERK/ATF4 signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 433. DOI: 10.3390/ijms18020433.
 - [39] Wang HS, Ruan Y, Banie L, et al. Delayed low-intensity extracorporeal shock wave therapy ameliorates impaired penile hemodynamics in rats subjected to pelvic neurovascular injury[J]. *J Sex Med*, 2019, 16(1): 17-26. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.11.003.
 - [40] Li H, Matheu MP, Sun F, et al. Low-energy shock wave therapy ameliorates erectile dysfunction in a pelvic neurovascular injuries rat model[J]. *J Sex Med*, 2016, 13(1): 22-32. DOI: 10.1016/j.jsxm.2015.11.008.

(修回日期: 2021-03-23)

(本文编辑: 凌 琛)